

## **IMPIEGHI CLINICI E RICERCHE IN CORSO PER LA CURA DI MOLTE PATOLOGIE UTILIZZANDO LE DONAZIONI DI SANGUE CORDONALE NON IDONEE AL TRAPIANTO**



**Il sangue del cordone ombelicale presenta un profilo di sicurezza microbiologica superiore al sangue dei donatori adulti, inoltre la possibilità di utilizzare le unità non idonee alla conservazione a scopo trapiantologico rappresenta una valida opportunità di valorizzazione del gesto solidaristico che viene compiuto dalle mamme.**

**In Italia una decina di banche pubbliche del cordone ombelicale partecipano ad un progetto per la produzione di colliri serici ricavati dal plasma del sangue cordonale. Questi colliri vengono somministrati in pazienti affetti da differenti epitelioptie corneali, dimostrando la loro maggior efficacia clinica nel ridurre la sintomatologia e la cheratoepitelioptia nelle sindromi severe da occhio secco ed incrementando la densità delle cellule caliciformi nelle sindromi di Sjögren, rispetto ai colliri autologhi ricavati dal sangue del paziente stesso.**

### **Gel piastrinico per il trattamento delle ulcere diabetiche**

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Milano, 5 giugno 2015 - Da un'intuizione di ricercatori italiani potrebbe nascere una possibile soluzione per guarire le ulcere provocate dal diabete, una delle complicanze più frequenti di questa malattia. E' stato infatti avviato uno studio clinico per verificare l'efficacia del Gel Piastrinico arruolando 200 pazienti diabetici, che fornirà i primi risultati alla fine di quest'anno. Ne parlano esperti provenienti da tutto il mondo in occasione del convegno "Una vita che nasce fa crescere la vita. Il sangue cordonale: esperienze e futuro", organizzato il 5 e 6 giugno a Milano dalla Milano Cord Blood Bank - Centro Trasfusionale Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e promosso dalla Fondazione Internazionale Menarini con il supporto dei Lions.

«Il Gel Piastrinico si ottiene dal sangue del cordone ombelicale, raccolto al termine del parto. Questo sangue è ricco di cellule staminali "emopoietiche", le cellule che generano tutte le cellule che compongono il sangue, e viene utilizzato da oltre 30 anni con ottimi risultati per il trapianto nei pazienti affetti da gravi malattie del sangue, come le leucemie e i linfomi» spiega Paolo Rebullà, già Direttore della Milano Cord Blood Bank e Presidente del convegno. «L'esperienza

clinica indica però che il successo del trapianto è strettamente correlato al numero di cellule staminali presenti nel sangue del cordone ombelicale, per cui non è opportuno continuare a conservare nelle banche del sangue le donazioni che contengono meno di 1500 milioni di cellule, dato che queste donazioni avrebbero poche probabilità di essere richieste per un trapianto. Molte banche, fra cui tutte le banche italiane, hanno quindi deciso di conservare per trapianto solo le donazioni contenenti una dose cellulare superiore». Utilizzando quindi queste donazioni considerate non idonee al trapianto, i ricercatori del Policlinico di Milano hanno iniziato circa cinque anni fa a studiarne altre possibili applicazioni terapeutiche, e da questi studi è nato il Gel Piastrinico. Questo gel viene utilizzato per il trattamento di piaghe da decubito e di ulcere cutanee. Il metodo di preparazione è stato brevettato al fine di tutelare la proprietà intellettuale della struttura pubblica presso cui è stato inventato. L'ufficio brevetti degli Stati Uniti ha riconosciuto la novità della nostra invenzione, concedendo il brevetto del metodo di preparazione di cui è titolare il Policlinico».

### **Gel Piastrinico per bambini affetti da epidermolisi bollosa**



Il Gel Piastrinico è stato utilizzato nei bambini affetti da epidermolisi bollosa, detta anche "Sindrome dei bambini farfalla", una malattia genetica rara e devastante che in Italia colpisce 1 bambino su 82 mila nati e nel mondo 1 su 17 mila, per un totale di circa 500 mila malati. L'epidermolisi bollosa è una malattia genetica della pelle, che rende estremamente fragile la cute e le mucose, e causa bolle, vesciche e lesioni continue dovute al distacco dell'epidermide (la parte superficiale della pelle) dal derma (la parte più profonda) in seguito a sfregamenti e frizioni anche minimi, e a volte perfino spontaneamente. Questo provoca infezioni, dolore, perdita di liquidi, squilibri nei parametri ematici, cicatrici, fino, nei casi più gravi, allo sviluppo di tumori della pelle.

«Recentemente abbiamo pubblicato uno studio clinico condotto presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, frutto della collaborazione tra il Servizio Trasfusionale e l'Unità di Pediatria. Lo studio ha evidenziato che il trattamento di un'ulcera con il gel da sangue cordonale determina una riparazione molto più veloce rispetto al trattamento eseguito con le classiche procedure» aggiunge Rebutta.

Vista la brillante esperienza del Policlinico di Milano sulla epidermolisi bollosa, è stato proposto alle banche di sangue cordonale della rete italiana (ITCBN) di partecipare a uno studio nazionale coordinato dal Centro Nazionale Sangue, finalizzato alla standardizzazione della produzione di Gel Piastrinico da sangue cordonale (*cord blood platelet gel - CBPG*) non idoneo all'utilizzo nel trapianto. A tale studio hanno aderito tredici banche, che in un anno di attività (novembre 2013-dicembre 2014) hanno prodotto più di mille unità di gel.

Ora la sfida riguarda una patologia molto più diffusa tra la popolazione: il diabete. «I risultati ottenuti hanno rafforzato la convinzione di poter utilizzare il Gel Piastrinico in altre applicazioni cliniche. In particolar modo, vista l'efficacia nella cura delle lesioni cutanee nell'epidermolisi bollosa, abbiamo proposto un protocollo clinico per l'applicazione del Gel Piastrinico nelle ulcere

diabeti-che. L'arruolamento dei pazienti è iniziato nel gennaio di quest'anno ed è ancora in corso. L'obiettivo della sperimentazione è valutare se il Gel Piastrinico è più efficace delle medicazioni tradizionali nel guarire le ulcere diabetiche. Questo si tradurrebbe in un abbattimento dei costi del trattamento e in una migliore qualità di vita del paziente».

## **PAVIA Staminali della placenta per curare l'infarto miocardico**

26 marzo 2015

Il team diretto dal cardiologo Massimiliano Gnechi, docente dell'Università di Pavia, ha dimostrato che è possibile derivare dalla placenta umana cellule staminali di origine fetale che sono in grado di curare il danno da infarto miocardico. Si tratta di una scoperta (annunciata oggi) nell'ambito della "medicina rigenerativa traslazionale" che permette cioè di essere trasferita in modo rapido nell'ambito clinico creando nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche avanzate. Nello specifico le scoperte del team guidato da Massimiliano Gnechi sono due. Il primo studio, accettato dalla rivista "Stem Cells Translational Medicine", descrive appunto come si possa derivare dalla membrana amniotica della placenta cellule staminali che hanno una carta d'identità identica a quella delle più studiate staminali derivate dal midollo osseo d'individui adulti. Tuttavia queste cellule fetali hanno importanti vantaggi: essendo più giovani si moltiplicano velocemente e riescono a produrre più molecole che proteggono il cuore e molecole che favoriscono la formazione di vasi sanguigni indispensabili a nutrire il tessuto. Il gruppo pavese è riuscito a dimostrare che la sola somministrazione delle molecole prodotte da queste cellule riduce il danno da infarto e migliora la funzione del cuore in modello animale. I risultati di questo studio pongono quindi le basi per innovative terapie per la cura dell'infarto miocardico mediante utilizzo dei fattori prodotti dalle cellule staminali. Inoltre, i ricercatori pavesi hanno dimostrato che modificando le cellule staminali con piccole molecole chiamate "microRNA" è possibile migliorarne la loro capacità di differenziare in cardiomiociti, i mattoni che costituiscono il cuore. E' l'essenza della medicina rigenerativa: la possibilità di sostituire la parte di cuore morta in seguito ad infarto con nuovo tessuto cardiaco generato dalle staminali. La possibilità di poterlo fare con cellule fetali che non suscitano problemi etici rende la scoperta ancora più interessante. La speranza di Massimiliano Gnechi e della sua équipe è che questi risultati, riportati sulla rivista "Stem Cells", possano aprire la strada verso processi rigenerativi del cuore più efficaci che in passato e curare non solo l'infarto ma anche lo scompenso cardiaco, altra malattia cardiaca molto diffusa, invalidante e gravata da altissima mortalità.

## Sindrome di Hurler, il trapianto di CSE per prevenire malformazioni ossee



**Intervista alla dottoressa Francesca Tormena**

Treviso 29.09.2015. La ricerca Telethon ha aperto una nuova prospettiva di cura per una rara malattia genetica, la **sindrome di Hurler**. Un gruppo di ricercatori guidati da Marta Serafini del Centro di ricerca Tettamanti, Dipartimento di pediatria dell'Università di Milano Bicocca, in collaborazione con il Centro di Medicina Molecolare dell'Università La Sapienza di Roma, ha dimostrato, per la prima volta in modelli animali, **l'efficacia del trapianto di cellule staminali ematopoietiche del sangue cordonale per prevenire le malformazioni ossee**, caratteristiche della malattia, se effettuato in età neonatale. Il Veneto è tra le prime regioni a inserire la sindrome di Hurler nei programmi di screening alla nascita.

Abbiamo incontrato **Francesca Tormena, medico dell'Unità di Terapia Intensiva e Patologia Neonatale dell'Ospedale di Treviso** per ottenere approfondimenti.

1. *Quando la Regione Veneto ha inserito la sindrome di Hurler tra i test metabolici sui neonati?*

**R.** Dal 1° settembre di quest'anno è iniziato il nuovo programma di screening metabolico allargato che oltre al riconoscimento precoce di fenilchetonuria, ipotiroidismo, fibrosi cistica e altre malattie metaboliche ereditarie altamente invalidanti se non diagnosticate precocemente comprende anche le malattie lisosomiali tra cui la Sindrome di Hurler. Scopo di questo screening è appunto individuare precocemente queste malattie prima della comparsa di sintomi e renderne possibile il trattamento precoce.

In particolare per quanto riguarda la Sindrome di Hurler questo è molto importante perchè permetterà di effettuare già nella prima infanzia il trapianto di cellule staminali che da recenti studi su modelli animali ha dimostrato essere efficace nel prevenire le malformazioni ossee caratteristiche della malattia

2. *Il Veneto è una delle prime regioni a recepire questa necessità (test per Sindrome di Hurler)?*

**R.** Sì siamo tra i primi ad averlo inserito nei programmi di prevenzione offerti ai neonati e alle loro famiglie. Ciò è stato possibile grazie alla collaborazione tra i reparti di Pediatria, I Punti Nascita, l'U.O.C. Di Malattie Metaboliche Ereditarie dell'Azienda Ospedaliera di Padova e il Centro Malattie Metaboliche Neonatali dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona.

3. *A Treviso sono già possibili? Eventualmente da quando si inizierà a farli?*

**R.** Siamo già partiti: i neonati nati dal 1° settembre in poi sono già stati sottoposti tutti al nuovo programma di screening neonatale allargato.

4. *Oggi si ha quindi un buon motivo in più per scegliere di effettuare donazione del sangue cordonale: cosa ne pensa?*

**R.** Assolutamente sì. Il trapianto di cellule staminali cordonali, ottenute cioè dal sangue del cordone ombelicale di madri donatrici, sarà il prossimo obiettivo per curare i piccoli affetti. Scegliere di donare il sangue cordonale contribuisce al progredire della ricerca in questo campo e permetterà in futuro anche di ovviare al problema del reperire un donatore di midollo compatibile in un arco di tempo ridotto. In questo modo il trattamento della Sindrome di Hurler potrà essere effettuato precocemente e soprattutto prima che si rendano manifesti i sintomi

5. *Da medico, quali sono le motivazioni (oltre a questa nuova scoperta) per le quali consiglia alle future mamme la donazione?*

**R.** Il sangue cordonale ombelicale è una risorsa preziosa. E' fonte infatti di cellule staminali emopoietiche che cioè in grado di evolversi e ricostituire i diversi elementi del sangue (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine). Viene da tempo utilizzato con successo nel trattamento di malati, nella maggior parte in età pediatrica, affetti da malattie del sangue tumorali come leucemie, mielodisplasia, e non tumorali come anemia aplastica, talassemie ecc.. Negli ultimi anni purtroppo i tumori in età pediatrica sono in aumento e per alcuni piccoli malati il trapianto di cellule staminali è l'unica possibilità di guarigione. Il trapianto di cellule del sangue del cordone ombelicale è una valida alternativa al trapianto di cellule del midollo osseo rispetto al quale possiede alcuni vantaggi sia per chi lo riceve (minor rischio di rigetto, pronta disponibilità delle cellule) sia per chi dona (la donazione è indolore e senza alcun rischio).

La raccolta del sangue cordonale è una manovra semplice, completamente indolore per madre e neonato che viene effettuata dopo la nascita del bambino e che non comporta nessun rischio né per la madre né per il neonato. In Italia è possibile donare il sangue cordonale gratuitamente e il sangue ottenuto viene raccolto e conservato in strutture accreditate specializzate per poi essere utilizzato a scopo di ricerca e di trapianto. La donazione del sangue cordonale è un gesto d'amore e d'altruismo che può salvare delle vite e dare un contributo per la ricerca.

Per approfondimenti: <http://www.osservatoriomalattie.it/mucopolisaccaridosi-mps/6897-sindrome-di-hurler-trapianto-di-staminali-ematopoietiche-potrebbe-prevenire-malformazioni-ossee>

## Il sangue cordonale per trattare neonati pretermine

Università Cattolica Sacro Cuore Roma



Immaginiamo di trovarci in un grande Ospedale Pediatrico Italiano a fine anni '50, in quello che all'epoca si chiamava "reparto prematuri" (la Neonatologia e la Terapia intensiva Neonatale erano di là da venire..): il pediatra responsabile passa a controllare i neonati e insieme al suo staff, controlla i parametri dei piccoli pazienti, il peso, la propensione a nutrirsi, finanche la mera "voglia di lottare", senza controllare valori di emoglobina e decide di fare ai più deboli, una piccola trasfusione (30-40 g) di sangue intero (anche in questo caso le emazie concentrate o leucodeplete erano fantascienza). Spesso funzionava, ma tante volte il piccolo non sopravviveva alla terapia. Queste sono le "confessioni" di un pediatra che ora dice di vergognarsi circa la grossolanità dell'intervento in mancanza di parametri precisi, così come un controllo preciso della loro efficacia, ma la medicina, come tutta la scienza si basa sulla ricerca e sull'esperienza e la capacità di migliorarsi è frutto anche di sfide come questa. Oggi, nel 2014 ci troviamo a parlare di un'altra "scienza", molto più sofisticata e monitorizzabile, ma l'atteggiamento di chi intende offrire la migliore assistenza possibile ai propri pazienti è immutata. Parliamo con la dottoressa Maria Bianchi dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma del protocollo che prevede l'uso di emazie estratte da sangue cordonale per trattare le anemie dei neonati pretermine: uno studio di fattibilità che, visti i risultati positivi, necessita di ampliare la casistica conducendo un trial clinico multicentrico randomizzato per confermare le incoraggianti premesse.

### Come nasce questo protocollo?

L'idea di sviluppare innanzitutto uno studio, nasce nel 2010 dal contatto tra lo staff della terapia intensiva neonatale del Policlinico Agostino Gemelli di Roma con la Banca del Cordone Ombelicale dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, sull'utilizzo di sangue cordonale e placentare autologo in bambini candidati ad interventi chirurgici o per trattare l'anemia del pretermine che coinvolge la quasi totalità dei neonati con peso <1500 grammi. Gli studi pubblicati in materia parlavano di sangue intero, ma noi abbiamo utilizzato sangue cordonale frazionato privo del buffy-coat, cioè emazie concentrate leucodeplete e poi irradiate. In questo modo è stato possibile ricorrere a quelle unità che non avendo una sufficiente cellularità non potevano essere utilizzate a fini trapiantologici e inviate al Registro Italiano Donatori di Midollo Osseo, IBMDR, venivano scartate. Lo studio di fattibilità è stato effettuato su 20 pazienti, nati entro la 30.ma settimana di gestazione e con un peso inferiore ai 1500 grammi, candidati a terapia trasfusionale entro i 28 giorni dalla nascita. Non abbiamo registrato alcun evento avverso e quindi abbiamo ravvisato l'opportunità di procedere con un trial clinico randomizzato, coinvolgendo per l'arruolamento di pazienti, anche altre Terapie Intensive Neonatali e Banche di Cordone, come quelle di Pescara, quella di San Giovanni Rotondo e quella della Calabria e ci auguriamo di poter partire presto con l'operatività.

### **Quali sono gli obiettivi che vi ponete?**

Innanzitutto fornire ai bambini che necessitano una trasfusione, un'emoglobina simile a quella fetale, cosa che non avviene utilizzando sangue da donatore. Si eviterebbe uno shock di ossigenazione al prematuro che non ha ancora sviluppato un'emoglobina "matura", cosa che amplifica il rischio di sviluppare una retinopatia della prematurità. L'idea non è quella di dimostrare che il sangue cordonale sia migliore, ma che possa costituire una valida e idonea alternativa terapeutica; parallelamente condurremo studi biologici sui marcatori cellulari e metabolici del danno ossidativo e sulle possibili implicazioni immunologiche delle trasfusioni di sangue cordonale rispetto a quelle di sangue da donatore adulto.

**In questo modo potreste anche dare un "futuro vitale" alle unità cordonali che non trovano spazio nell'inventario del registro trapianti e forse potrebbe essere un messaggio utile anche per incoraggiare le mamme a donare, visto che solo il 12% delle unità raccolte viene bancato e questo allontana molte coppie dal gesto di solidarietà.**

Certamente la risorsa del sangue cordonale non può e non deve essere vista solo come un'alternativa al trapianto di midollo nelle terapie ematologiche, ma vanno pubblicizzati anche i risultati che si stanno ottenendo in settori diversi, come il caso del gel piastrinico e appunto questa nostra applicazione che, peraltro ha trovato un efficace partner per diffonderne la conoscenza e raccogliere fondi a sostegno della ricerca in una onlus, la Genitin, fondata dai genitori dei bambini pretermine, una realtà che conta circa 500 casi su 3000 parti avvenuti in un anno presso il nostro Policlinico.

**A dirigere l'unità di Terapia Intensiva Neonatale del Gemelli è il Prof. Costantino Romagnoli, che dal 2012 è anche Presidente della Società Italiana di Neonatologia, a lui abbiamo chiesto di illustrarci il punto di vista dalla parte del clinico pediatrico.**

Fornire la migliore assistenza possibile ad un neonato pretermine significa fornirgli terapie efficaci ma anche sicure.

Quando trasfendiamo sangue adulto forniamo dei globuli rossi che contengono emoglobina adulta in grado di cedere più ossigeno ai tessuti. Questo provoca nei neonati pretermine uno stress ossidativo importante che è stato correlato con le patologie da radicali dell'ossigeno quali la retinopatia della prematurità, la displasia broncopolmonare e la enterocolite necrotizzante. Se, invece, trasfendiamo globuli rossi fetali (quelli del cordone lo sono) essi contengono l'emoglobina fetale che cede meno facilmente l'ossigeno ai tessuti riducendo lo stress ossidativo.

La domanda potrebbe essere: ma siamo certi che questo preverrebbe tali patologie? La risposta è che sicuramente ne ridurrebbe il rischio e forse anche la gravità. Ed in ogni caso vale la pena di testare questa ipotesi con studi controllati condotti con rigore scientifico. Ma per fare questo è essenziale poter disporre di quantità idonee di globuli rossi del cordone e solo una sensibilizzazione della popolazione e degli operatori sanitari può contribuire a far sì che ciò sia possibile.

**Ottobre 2014, dal SITO DEL CENTRO NAZIONALE SANGUE**

See more at: <http://www.centronazionalesangue.it/notizie/l-intervista-000#sthash.p5OA5aJG.dpuf>